

ANNÉE 1941

THÈSE

N° 330

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Ludmila POTEMKINE

Née le 27 Décembre 1913 à Turkestan (Asie)

**A propos d'un cas d'érythème
scarlatiniforme avec adénopathies
généralisées au decours d'une méningite
purulente à pneumocoques traitée
par les Sulfamides**

Président : M. le Professeur CHIRAY

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

11 et 13, Rue de l'École de Médecine

PARIS

—
1941



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Ludmila POTEKINE

Née le 27 Décembre 1913 à Turkestan (Asie)

**A propos d'un cas d'érythème
scarlatiniforme avec adénopathies
généralisées au decours d'une méningite
purulente à pneumocoques traitée
par les Sulfamides**

Président : M. le Professeur CHIRAY

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ
11 et 13, Rue de l'École de Médecine
PARIS

1941

LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie Médicale.	PASTEUR - VALLE- RY - RADOT
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LEVY-VALENSI
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	{ ABRAMI.
	{ FIESSINGER.
	{ LOEPER.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	N...
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encé- phale	LAIGNEL-LAVASTINI
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	{ N...
	{ GOSSET.
	{ GREGOIRE.
	{ LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE.
	{ JEANNIN.
	{ LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	N...
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	Clovis VINCENT.
Clinique d'Assistance Médico-Sociale	N...
Professeurs sans chaire	{ HAZARD
	{ MULON.
	{ OLIVIER.
	{ SANNIE.
	{ VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 J. BEZANÇON Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.



III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT , Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale

HUGUENIN Anatomie-Pathol.
 LARDENNOIS Pathologie chirurgicale
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 LE LORIER Obstétrique.
 PIEDELIEVRE ... Médecine légale.
 VANDESCAL Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ...	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale
BRULÉ		BROCQ	
LATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		de GAUDART d'ALLAINES..	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET ...	
LAROCHE (G.)....		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SÉZARY			
	MM.		
	ECALLE	Clinique obstétricale.	
	METZGER		
	PORTES		
	VIGNES		

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	E ducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a orréte que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En gage d'amour et de reconnaissance.

A MON MARI ET MA FILLE

En témoignage de mon affection profonde.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CHIRAY

**Professeur d'Hydrologie thérapeutique
et Climatologie
Médecin à l'Hôpital Bichat**

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

A Monsieur le Professeur agrégé Justin BESANÇON

A Monsieur le Docteur Ch. DEBRAY

Assistant à l'Hôpital Bichat

*qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et
me guida de ses conseils,*

INTRODUCTION

Depuis la découverte, toute récente, des sulfamides, de très nombreux travaux ont été publiés sur ces composés en France et à l'étranger. Leur efficacité remarquable sur les affections streptogono-méningo et pneumococciques explique un tel succès.

Mais, malheureusement, non exempts de danger, les sulfamides ont provoqué des incidents et des accidents nombreux, parfois graves, dont la liste n'est pas encore complète.

Nous avons eu l'occasion, dans le service de Monsieur le Professeur CHIRAY, d'observer un malade intéressant à un double point de vue :

a) Guérison rapide d'une méningite à pneumocoques particulièrement grave, ce qui confirme la notion déjà établie de l'efficacité du traitement sulfamidé;

b) Apparition, au décours de la maladie, de toute une série d'accidents, parmi lesquels nous insistons sur les éruptions cutanées et la réaction lymphoïde avec adénopathies généralisées. Ce dernier accident n'a pas encore été signalé à notre connaissance.

Nous adopterons dans notre exposé le plan suivant :

Après avoir rapporté l'observation de notre malade, nous examinerons rapidement les résultats que l'on a obtenus dans la méningite à pneumocoques par les sulfamides. Puis nous passerons en revue les principaux accidents cutanés et sanguins que cette thérapeutique peut déclencher, et les pathogénies que l'on peut invoquer dans leur déterminisme.

OBSERVATION

*Un cas d'érythème avec adénopathies généralisées
au décours d'une méningite à pneumocoques traitée
par les sulfamides.*

1^e HISTOIRE DE LA MALADIE.

Le malade, âgé de 18 ans, entre à l'hôpital le 4 avril, à 4 heures du matin, dans un état comateux, avec syndrome méningé et fièvre à 39°6.

On a pu obtenir quelques jours après les renseignements suivants : le malade avait, comme d'habitude, fait son travail le 3 avril. Le soir, il s'était senti un peu fatigué, a eu quelques frissons, avait peu mangé. Au cours de la nuit, un membre de sa famille, qui s'était levé prendre des nouvelles du malade, le trouve dans le coma ; il est amené dans cet état à l'hôpital.

Sous l'influence du traitement, intense d'emblée, le malade sort du coma vers 7 h. 30, et sa tempé-

rature s'abaisse à 38°2. Il apparaît alors couché en chien de fusil, tournant le dos à la lumière, répondant à peine aux questions posées, agité, le visage vultueux.

Le syndrome méningé est très net : céphalée tenace, vomissements en fusée, raideur modérée de la nuque, signe de Kernig net; ceux de Brudzinski manquent.

On note également de l'hypotonie musculaire, de l'hyperesthésie cutanée, une raie méningitique persistante. Les réflexes tendineux sont vifs, le cutané plantaire se fait en flexion des deux côtés.

Les pupilles sont égales, régulières, réagissant bien à la lumière. Il n'y a pas de paralysies oculaires, pas de troubles sphinctériens.

L'évacuation intestinale et urinaire se fait normalement.

Le malade tousse et crache un peu. On trouve du pus dans la narine droite.

L'examen des viscères ne révèle rien d'anormal. La rate n'est ni percutable ni palpable. Ni sucre ni albumine dans les urines.

Parmi les antécédents, peuvent être signalées une broncho-pneumonie, une scarlatine à l'âge de 10 ans, une néphrite albumineuse, une otite ancienne.

La ponction lombaire, faite le premier jour, retire un liquide purulent contenant des leucocytes un peu altérés. Après de longues recherches, on trouve un pneumocoque typique à l'examen direct. Le glucose et l'albumine atteignent respectivement 0,96 et 5,5 gr. p. 1.000. Les cultures sont négatives.

Le 7 avril, une nouvelle ponction lombaire révèle la présence de 15,5 lymphocytes, de quelques polynucléaires, de nombreux globules rouges, et l'absence de germes. Le glucose est à 0,90 p. 1.000, et l'albumine à 1,30 p. 1.000.

Le prélèvement fait au nez et à la gorge le 5 avril montre une flore microbienne banale avec quelques pneumocoques.

2° RÉSULTATS DU TRAITEMENT.

Le traitement sulfamidé intense est institué dès l'arrivée du malade.

Il reçoit le 4 avril :

— 16 comprimés du corps 693 à raison d'un quart de comprimé toutes les demi-heures.

— 2 ampoules de solu-Dagenan (1 gr. par ampoule).

— 10 cc. de solu-septoplax intra-rachidien.

Il prend ensuite :

16 comprimés de Dagenan par jour jusqu'au	8 avril
12 — — — —	11 —
10 — — — —	14 —
8 — — — —	17 —

Les 3 jours suivants il ne prend respectivement que 6, 4 et 2 comprimés pour cesser complètement la série à partir du 20 avril.

Cet arrêt un peu brusqué du traitement a été la conséquence de quelques manifestations anormales dont la description va suivre.

Le malade reçoit, en outre, le 5 et le 7 avril, 5 et 10 cc. d'une solution à 0,85 % de septoplax en injection intra-rachidienne.

L'amélioration, déjà sensible dès le premier jour du traitement, devient surtout nette le lendemain : la température s'abaisse aux environs de 37° et reste sensiblement au même niveau pendant les jours suivants.

Une nouvelle ponction lombaire est pratiquée le 16 avril. Le liquide retiré est clair. On compte 8,8 lymphocytes, quelques globules rouges; les polynucléaires et les germes sont absents, la culture est négative.

La chute presque immédiate de la fièvre, l'amélioration de l'état général, le retour à la normale du liquide céphalo-rachidien, permettent d'apprécier

l'efficacité et la rapidité de l'action des sulfamides sur l'évolution de la maladie.

3° ACCIDENTS.

Le quatrième jour, après le début du traitement, quelques incidents apparaissent. Discrets et de caractère passager, ils n'entraînent pas de modifications dans la conduite du traitement.

Le 7 avril, la présence de l'urobiline dans les urines est signalée.

Le 8 avril, apparaît une cyanose des lèvres, qui disparaîtra après une durée de 3 jours.

L'acidose, mise en évidence le 9 avril, cède après administration d'un lavement bicarbonaté.

Plus alarmantes sont les modifications de la formule sanguine révélées par des numérations répétées.

Le 7 avril :

Globules rouges : 4.000.000. Valeur globulaire : 1.

Globules blancs : 4.600.

Polynucléaires neutrophiles,
57 %, soit 2.692 par mm³.

Basophiles, 1.

Lymphocytes, 23.

Monocytes, 19 %, soit 874
par mm³.

Le 10 avril :

Globules rouges: 4.020.000. Valeur globulaire: 1.

Globules blancs: 6.000.

Polynucléaires neutrophiles,
60 %, soit 3.600 par mm³.

Eosinophiles, 1.

Basophiles, 1.

Métamyélocytes, 2 %.

Lymphocytes, 24 %.

Monocytes, 12 %, soit 720
par mm³.

Le 17 avril :

Globules rouges : 3.900.000. Valeur globulaire :
1,01.

Globules blancs : 4.000.

Polynucléaires neutrophiles,
41 %, soit 1.640 par mm³.

Eosinophiles, 4 %.

Lymphocytes, 27 %.

Monocytes, 28 %, soit 1.120
par mm³.

Les résultats de cette dernière numération globulaire font arrêter le traitement par crainte d'une agranulocytose.

Le 21 avril : la fièvre s'élève brusquement à 38°1.

Le 22 avril : on assiste à l'apparition d'un triple syndrome infectieux, cutané et ganglionnaire.

La fièvre monte à 39°8.

Le syndrome cutané comporte une éruption érythémateuse généralisée, formée de macules laissant entre elles des intervalles de peau saine, souvent confluentes, d'où formation de placards polycycliques.

Il n'y a ni enanthème, ni signe de Köplick, ni suffusions hémorragiques aux plis de flexion, ni prurit. Il existe de plus un œdème très net, particulièrement marqué au visage : les paupières apparaissent bouffies, diminuant la fente palpébrale, les joues gonflées et les lèvres légèrement tuméfiées.

L'éruption s'accompagne de grosses adénopathies multiples, avec prédominance du côté gauche, plus marquées au cou et discrètes aux aines, formées de ganglions réguliers, légèrement sensibles, sans péri-adénite, de dimensions variables, atteignant celle d'une grosse amande au cou.

La rate est percutable sur quatre travers de doigt et palpable à bout de doigt.

Le 23 avril : la température atteint 40°1. Un vaste placard scarlatiniforme siège sur la peau de l'abdomen. Les adénopathies sont devenues bilatérales. Un prurit modéré apparaît.

La numération globulaire donne les résultats suivants :

Globules rouges : 3.320.000. Valeur globulaire : 0,98.

Globules blancs : 8.600.

Hémoglobine : 65.

Anisochromie.

Polynucléaires neutrophiles,
48 %, soit 4.128 par mm³.

Eosinophiles, 16 %.

Lymphocytes, 26 %.

Monocytes, 10 %, soit 860
par mm³.

Il y a donc une anémie légère avec anisochromie. Une hyperleucocytose modérée fait suite à la leucopénie de la numération précédente.

La recherche de l'urobiline dans les urines se montre positive.

Le 24 avril : la fièvre commence à descendre.

La formule sanguine présente les modifications suivantes :

Globules rouges : 3.400.000. Valeur globulaire : 1,02.

Globules blancs : 8.800.

Hémoglobine : 70.

Polynucléaires neutrophiles,
42 %, soit 3.696 par mm³.

Basophiles, 1 %.

Lymphocytes, 44 %.

Monocytes, 13 %, soit 1.144
par mm³.

On trouve d'une façon plus marquée que la veille une diminution de polynucléaires, avec augmentation des éléments lymphoïdes. La leucocytose est également plus élevée que dans la numération précédente.

La cuti-réaction aux sulfamides donne un résultat négatif.

Le 26 avril : l'éruption pâlit. Une desquamation furfuracée débute à la face. Elle atteindra plus tard les membres, puis l'abdomen.

Les adénopathies unguinales augmentent.

Le 27 avril : en pratiquant un dosage des sulfamides dans le sang, on ne trouve qu'une quantité indosable, inférieure à 0 mg. 5 %.

La température a atteint le niveau normal, après une descente en lysis.

Le 3 mai : la formule sanguine est la suivante :

Globules rouges : 3.300.000. Valeur globulaire : 0,99.

Globules blancs : 9.600.

Hémoglobine : 65.

Polynucléaires neutrophiles,
40 %, soit 3.840 par mm³.

Basophiles, 0,5.

Métamyélocytes, 1,05.

Lymphocytes, 44 %.

Monocytes, 11 %, soit 1.056
par mm³.

Eléments anormaux myélocytes neutrophiles :
3 %.

La desquamation cutanée s'accompagne de desquamation des muqueuses. La langue est rouge vif avec saillie marquée des papilles, comme dans la scarlatine.

Le 6 mai : l'intradermo-réaction au Solu-Dage-
nan dilué au 1/10^e se montre négative.

Le 14 mai : La desquamation furfuracée conti-
nue aux mains et à la face.

Les adénopathies persistent sous forme de gan-
glions de volume d'une noisette, durs, roulant
sous les doigts, siégeant aux aines, aux creux axil-
laires, à la chaîne du sterno-cléido-mastoïdien. Les
adénopathies sous-mentales et sous-maxillaires ont
disparu. L'état général est excellent.

La courbe de l'élimination urinaire a présenté,
depuis le début de l'affection, les modifications sui-
vantes : Peu élevée les cinq premiers jours de la
maladie, elle atteint ensuite, pour s'y maintenir, le
niveau correspondant à une élimination journalière

de 75 cc. d'urine. Elle fléchit brusquement au moment de la poussée thermique et se redresse de nouveau avec la chute de la fièvre, pour atteindre un niveau élevé correspondant à une moyenne de 2 litres par jour.

Le poids a subi des variations analogues : de 47 kg. 300 il descend à 45 kg. 900 pour remonter progressivement, après la chute de la fièvre, à 56 kg. 800 d'abord et 51 kg. 100 ensuite.

L'épreuve de galactosurie provoquée a donné les résultats suivants :

5 gr., 40 0/00.

1 gr., 40 0/00.

Traces.

Traces.

Pendant la durée des accidents que nous venons de décrire, le malade a reçu 10 comprimés de Nicobion, du 21 au 30 avril, et, à partir du même jour, 4 gr. de chlorure de calcium.

Le malade, guéri, sort de l'hôpital le 30 mai. On retrouve les traces de l'éruption sous forme de pigmentation très légère de la peau. Les ganglions sont de volume encore augmenté, durs et douloureux.

CONCLUSION.

Le malade, au cours de son traitement, a reçu en totalité 95 gr. de Dagenan et une quantité négli-

geable d'un autre sulfamide. Ce traitement particulièrement intense, qui dura 16 jours, aurait été prolongé davantage si son arrêt n'avait pas été nécessaire. On sait, en effet, que le pneumocoque exige des doses plus élevées que certains autres microbes.

L'action de ce traitement, comme on l'a vu, a été rapide, mais l'évolution favorable de la maladie a été interrompue par les accidents que nous venons de décrire. Ils peuvent être répartis en deux groupes, dont le premier comporte les incidents sans gravité du début : l'acidose et la cyanose; et le deuxième : les phénomènes sérieux ayant exigé l'interruption du traitement. On sait que ces accidents sont loin d'être exceptionnels. Mais certains auteurs paraissent exagérer leur importance. BOCAGE et MOTZ écrivent : « Nous avons été frappés par la fréquence des intolérances qui semblent avoir échappé aux auteurs américains qui traitent à doses massives les streptococcies graves. Près de la moitié de nos malades ont présenté des troubles. » — « Il nous semble qu'il y a là un obstacle sérieux à la généralisation hâtive d'une telle médication, tant que nous n'aurons pas trouvé quelques tests permettant d'apprécier précocement la tolérance des malades. » Plus nombreux sont les auteurs qui considèrent que ces accidents présentent une fréquence restreinte et leur importance serait toujours à négliger en pré-

sence d'un cas qui exige une thérapeutique sulfamidée. Une surveillance attentive et quelques précautions indispensables permettront dans la grande majorité des cas de les prévenir. « Tous ces phénomènes d'intolérance ou même d'intoxication demeurent sans réelle gravité, pourvu que leur diagnostic soit précoce », écrivent M. MARTIN et A. DELAUNAY.

On conseille pour les éviter de ne pas dépasser 15 jours, de bien régler les doses, de faire absorber beaucoup de liquide, de supprimer les aliments et les médicaments contenant du soufre. Quelques incompatibilités ont déjà été établies : les sulfates, les sels injectables de bismuth, le pyramidon, l'antipyrine et l'aspirine. Le taux de concentration dans le sang ne doit pas être trop élevé. Les numérations globulaires systématiques et, au besoin, les examens spectroscopiques, permettront de dépister précocement les complications sanguines.

CHAPITRE PREMIER

MÉNINGITES A PNEUMOCOQUES ET TRAITEMENT SULFAMIDÉ

1° ORIGINES DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE.

Le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine a été préparé en 1932 par KLARER et MIETSCH. Mais c'est DOMAGK qui, en 1935, démontra l'action expérimentale antistreptococcique de ce produit.

En novembre de la même année, J. et M^{me}. TRÉFOUËL, NITTI et BOVET, en expérimentant dans le même sens, montrent que seule une partie de la molécule du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine est douée de propriétés antistreptococciques : c'est le P-Animo-phényl-sulfamide ou 1162 F.

Dès lors, les travaux se multiplièrent et on essaya d'étendre ce nouveau traitement à d'autres infections microbiennes.

2° SON APPLICATION A LA PNEUMOCOCCIE.

Le pneumocoque se révéla plus résistant que le streptocoque. Citons à ce propos un extrait de l'article de Robert TIFFENEAU, paru dans la *Gazette des Hôpitaux*, en avril 1939 : « Les résultats sont certainement moins bons que dans le cas du méningocoque et du streptocoque, J. HUBER, LIÈVRE, PAYET et H. BENARD, E.-P. MERKLEN et PEQUIGNOT n'ont pu éviter l'évolution mortelle de septicémies pneumococciques graves avec méningite, malgré l'administration des doses élevées. » « En somme, dans ces infections pneumococciques graves, on paraît se trouver à la limite des possibilités thérapeutiques des sulfamides. Toutefois, l'efficacité des sulfamidés dans les pneumococcies n'étant pas douteuse (on connaît plusieurs cas de guérison de méningites pneumococciques). »

En effet, les cas de guérison de cette affection autrefois constamment mortelle, ne sont pas rares. La première observation en a été signalée par REID, en septembre 1938. LE FÈVRE DE ARRIC cite 6 guérisons sur 36 cas de méningite à pneumocoques, obtenues par Joséphine NEAL, grâce aux injections de Prontosil soluble. (*Le Scalpel*, août 1939.)

Dans la séance du 10 mai 1940 de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, M. CHIRAY,

H. MASCHAS, A. RONAULT DE LA VIGNE rapportent deux observations de guérison rapide par un traitement sulfamidé institué tardivement (4 et 6 jours après le début de la maladie).

Ces résultats encourageants sont loin d'être constants. Nombreux sont encore les cas d'inefficacité plus ou moins absolue du traitement. Citons comme exemple l'observation de MAY, parue dans la *Gazette des Hôpitaux*, en mai 1940. Son malade, traité par le 693 en injections intra-musculaires, succomba après une amélioration de deux semaines pendant lesquelles les cultures répétées révélaient une sulfamido-résistance croissante des microbes.

Mais, plus que les cas d'échec, les guérisons paraissent être nombreuses. Le cas que nous venons d'examiner a donc un certain intérêt en tant que preuve nouvelle de l'action favorable du traitement sulfamidé sur le pneumocoque, cet intérêt se trouve cependant amoindri par l'existence d'une quantité notable d'observations analogues.

3° SES MODES D'ACTION.

On sait que le chlorhydrate de Sulfamido-chrysoïdine, pour être actif, doit se scinder en deux fragments :

a) *L'amino-phényl-sulfamide* qui, non seulement « est aussi actif que le Prontosil dans les infections à streptocoques, mais il agit également sur d'autres infections sur lesquelles les azoïques sont sans action » (E. FOURNEAU, *Gazette des Hôpitaux*, avril 1939).

b) Le *Triamino-benzène* dépourvu de propriétés antiseptiques.

La coupure n'étant réalisée que dans l'organisme, on conçoit l'absence d'action *in vitro* de la Sulfamido-chrysoïdine de DOMAGK. Le 1162 F, par contre, agit *in vivo* et *in vitro* de la même manière. Son action *in vitro*, sur le streptocoque β -hémolytique a été mise en évidence par COLEBROOK et LONG. Sur le pneumocoque, par ROSENTHAL, LONG et NITTI, sur le méningocoque par BRANHAM.

Pour expliquer le mode d'action des Sulfamides sur l'organisme infecté on invoque surtout l'activation de ses moyens naturels de défense. D'après LEVADITI et VAISMAN, les sulfamides « agissent en activant le potentiel défensif de l'organisme », en facilitant la phagocytose.

L'opinion de NITTI, BOVET, TRÉFOUEL est semblable (*Annales Méd.-Chir.*, mars 1938) : Les streptocoques inhibés par l'action directe du Sulfamide n'offrent plus qu'une résistance amoindrie aux phagocytes.

Pour confirmer ces théories, BUTTLE fait agir le Sulfamide sur deux échantillons de sang, avec et sans leucocytes, et les ensemece avec du streptocoque hémolytique. En deux heures on observe, dans le premier échantillon, une disparition totale du microbe, tandis que dans le second sa multiplication seule se trouve arrêtée (BUTTLE, *Proc. Roy. Soc. Méd.*)

CHAPITRE II

LES ÉRUPTIONS AU COURS DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

1° FRÉQUENCE.

Les premières observations datent de septembre 1937. J.-C. MINVILLE et J. ARCHINARD observent plusieurs malades ayant présenté un prurit intense suivi d'éruption vésiculeuse siégeant surtout dans les zones découvertes.

Dans un cas seulement cette éruption était accompagnée de fièvre avec frissons et leucocytose importante. (SKIN : Eruptions Patients receiving sulfamilamide. *J. A. M. A.*, 25 septembre 1937.)

Dans le cas de L.-J. FRANK, une éruption morbilliforme avec urticaire est nettement influencée par l'exposition prolongée au soleil. (Dermatitis from sulfamilamide. *J. A. M. A.*, septembre 1937.)

A partir de cette époque de nombreuses observations ont été publiées.

Robert WORMS, dans le rapport présenté à la première réunion médico-chirurgicale de la N^{me} Armée, en février 1940, expose le cas d'un soldat qui, après une semaine de traitement par le 693, présente une éruption faisant penser à la rougeole à la moitié supérieure du tronc et aux bras et à la scarlatine à la moitié inférieure et aux cuisses.

Le même auteur, sur 27 cas de méningite traités par le 693, observe : 7 fois une éruption du 9^e au 10^e jour, dont deux morbilliformes et trois rubéoliformes et 2 fois une éruption pityriasiforme.

HOGEMAN et BLAKE examinent 9 cas dans lesquels on trouvait un érythème simple, ou papuleux, ou polymorphe dont les éléments siégeaient à la face, au tronc et aux extrémités; la température était souvent élevée. (*J. Amer. Med. Assoc.*, août 1937.)

Précoces ou tardives, fugaces ou durables, ces éruptions varient d'un cas à l'autre par les caractères de leurs éléments, ainsi que par l'intensité des symptômes qui les accompagnent. Leur fréquence semble relativement élevée, elles sont cependant, semble-t-il, moins fréquentes que la cyanose; P. DUREL les a observées chez 6 % de ses malades; F.-F. SCHWENTKER et S. GELMAN avec un même pourcentage. (René MARTIN et A. DELAUNAY.)

Sur 210 malades de GOURNAY et LE BALC'H, 2 cas seulement ont été mentionnés.

2° PATHOGÉNIE.

L'opinion la plus généralement admise, peut être résumée par les lignes suivantes, extraites de l'article de R. MARTIN et A. DELAUNAY. « Les accidents, disent ces auteurs, peuvent apparaître à n'importe quelle période du traitement; toutefois, leur pathogénie joue un rôle capital dans la date de leur production, et il nous semble logique de distinguer des incidents immédiats et précoces, qui sont le plus fréquemment des manifestations d'intolérance ou de biotropisme, et des accidents tardifs qui relèvent de processus d'intoxication. »

Les éruptions cutanées précoces, apparaissant entre le 8^e et le 17^e jour du traitement, sont, d'après leur pathogénie probable, réparties par les auteurs que nous venons de citer, en accidents de photosensibilisation et en érythèmes dits du 9^e jour. Parmi ces derniers, on distingue les érythèmes du type rubéoliforme, morbilliforme, scarlatiniforme survenant en général entre le 9^e et le 11^e jour.

Les éruptions tardives, dont l'origine toxique tend à être admise, sont rares. « Nous n'avons pas connaissance d'observations d'érythrodermies au cours d'un traitement sulfamidé », écrit WORMS.

MYERS, HERDE et BALCERSKY rapportent l'observation d'une dermite exfoliatrice consécutive à l'emploi du sulfanilamide. (*J. Amer. Med. Ass.*, décembre 1937.)

Les 2 cas de GOODMAN et LÉVY, de toxicodermie grave, étaient accompagnés d'un gros œdème de la nuque et des bras, d'éléments maculo-papuleux avec lichénification, d'albuminurie et de fièvre. (*J. Am. Med. Ass.*, septembre 1937.)

Le mécanisme de ces accidents reste obscur. Certains auteurs insistent sur le fait que les éruptions cutanées coexistent souvent avec des lésions hémorragiques. Ils pensent pouvoir attribuer au sulfamide des propriétés vasculo-toxiques.

Plus intéressante est la théorie de JAUSION qui tend à expliquer la production des érythrodermies en général. Cet auteur se base sur les travaux de MILIAN et DEGOS qui, en étudiant l'érythrodermie streptococcique, mettent en évidence le rôle indiscutablement pathogène de certains pyocoques. « Nous ne serons pas éloignés de croire, écrit JAUSION pour expliquer nombre d'érythrodermies, à l'intervention agissante d'un pyocoque sur un tégument labilisé. Cette fragilité cutanée pourrait relever d'ailleurs soit des restrictions apportées à la nutrition tissulaire par un poison, soit encore d'une chute du pouvoir de défense des globules blancs, de l'altération, des granulocytes en particulier. » — « Toutes les érythrodermies peuvent ainsi s'expliquer. »

CHAPITRE III

LES ACCIDENTS SANGUINS AU COURS DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

Nous n'insisterons pas sur les accidents portant sur la série rouge, signalés dès 1937, par HARVAY et JANAWAY, qui publient 3 cas d'anémie hémolytique aiguë, et par KAHN qui, quelques mois après, observe un cas analogue.

Ces accidents peuvent être plus ou moins intenses, ils sont en général bénins, disparaissant par l'arrêt du traitement.

Plus intéressants pour notre observation, sont les troubles portant sur la série blanche. L'accident majeur dans ce groupe est l'agranulocytose.

Les recherches de KRACKE, PARKER et YOUNG ont montré que les drogues, dont la structure comporte un noyau benzénique en liaison avec le groupement NH^2 , sont susceptibles de produire l'agranulocytose. Ces conditions se trouvent réalisées dans

les médicaments tels que : l'amidopyrine, phénacétine, certains sels d'or ou d'arsenic et les sulfamides.

Les premiers cas signalés sont celui de BORST (*The Lancet*, 26 juin 1937), de YOUNG (*The Brit. Med. Journ.*, 27 juillet 1937), son malade ayant absorbé, en dehors des sulfamides, de l'aspirine, du salicylate de soude et quelques barbituriques. L'observation de MODEL date de la même époque. MYRHE a pu rassembler 25 cas d'agranulocytose. On peut citer encore l'observation de G.-H. JENNINGS et G. SOUTHWELL-SANDER. Fréquente pour les auteurs américains, cette complication est considérée comme rare en France. Nous n'en connaissons que quelques observations, dont celle de TOURAINE, DUREL et BEAUDOIN. (Séance du 9 décembre 1937. Société de dermatologie et de syphiligraphie.). Le malade présenté par ces auteurs avait été en outre soigné par des composés arsenicaux. TZANCK, ARNOUS et PAILLAS signalent dans la séance du 31 mars 1939 de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, une agranulocytose mortelle après absorption du corps 693 à doses modérées.

D'après BABONNEIX : « L'agranulocytose apparaît du 7^e au 14^e jour, après au moins 20 gr. de médicament (très rare). 50 cas connus sur des milliers et des milliers de cas traités et seulement avec les fortes doses, c'est-à-dire chez les malades mortellement

atteints avant l'administration du sulfamide. » Il convient de préciser, en outre, que « bien des accidents invoqués ne sont peut-être pas à rattacher, sans hésitation, à l'action des sulfamides. Beaucoup de malades traités étaient dans un état très grave, présentant une infection sévère depuis des semaines, et avaient souvent subi en même temps d'autres traitements susceptibles d'avoir des effets toxiques. » (RAVINA.) « Il est en effet frappant, de constater à l'origine de presque tous les cas d'agranulocytose décrits, une association médicamenteuse avec le sulfamide. » (MARTIN et DELAUNAY.) Mais ce que l'on observe le plus fréquemment, c'est une hypogranulocytose avec leucopénie et anémie légère, tous accidents disparaissant en quelques jours quand le traitement par les sulfamides est arrêté. C'est ce que nous avons observé chez notre malade vers le 13^e jour de sa maladie. La numération globulaire montrait à ce moment une leucopénie modérée (4.000), avec diminution notable de polynucléaires neutrophiles (41 %, soit 1.640 par mm³) et augmentation des mononucléaires, ce qui amena l'arrêt de la sulfamidothérapie. Mais ce qu'il y a de particulier à notre observation, c'est que cette leucopénie a été transitoire et a été remplacée quelques jours plus tard par une hyperleucocytose modérée avec 9.600 globules blancs, comportant 90 % seulement

de polynucléaires. Il y a donc eu une poussée leucocytaire qui a surtout porté sur les mononucléaires et qui est en rapport avec la réaction ganglionnaire et la tuméfaction splénique perçue cliniquement.

Cette réaction lymphoïde avec adénopathies et splénomégalie n'a pas, à nos connaissances, encore été signalée parmi les accidents de la sulfamidothérapie.

Le cas publié par G. BLECHMANN et R.-Ch. FRANÇOIS, doit cependant être mentionné. Ces auteurs rapportent l'histoire d'une petite malade qui, à la suite d'un traitement par l'arsenic pentavalent et les dérivés sulfamidés, a présenté un érythème presque généralisé, scarlatiniforme par endroits, rubéoliforme surtout, qui s'accompagnait de l'intumescence des ganglions inguinaux et cervicaux, ces derniers atteignant un volume énorme. « L'érythrodermie se prolonge près d'un mois... A plusieurs reprises l'enfant refait une forte poussée de fièvre avec tachycardie très marquée, reprise de l'inflammation des ganglions du cou, toujours intumescents (surtout l'angulo maxillaire). » Mais, malgré l'intérêt qu'ils présentent, les accidents que nous venons de citer, n'apparaissent pas comme une conséquence indiscutable de la sulfamidothérapie. On peut se demander, en effet, si, dans leur production,

la responsabilité de la chimiothérapie arsénicale n'est pas supérieure à celle du traitement sulfamidé.

En somme, après avoir fait un accident assez courant de la sulfamidothérapie, notre malade a présenté des troubles très inhabituels avec tuméfaction du système producteur des mononucléaires.

CHAPITRE IV

PATHOGÉNIE ET MÉCANISME

1° PATHOGÉNIE.

Les accidents de la sulfamidothérapie peuvent être classés de la façon suivante :

Les accidents immédiats, de type anaphylactoïde en général, paraissent exiger un terrain spécial.

Les accidents précoces, survenant entre le 3° et le 12° jour du traitement, sont ceux parmi lesquels se classent les érythèmes du 9° jour, caractérisés par leur aspect rubéoliforme, morbilliforme ou scarlatiniforme avec desquamation correspondante.

Ces deux catégories d'accidents paraissent être dues à l'intolérance ou, plus rarement, au biotropisme.

Les accidents tardifs relèvent, la plupart du temps semble-t-il, de l'intoxication. Les éruptions correspondant à ce groupe, sont en général des toxicoder-

mies graves, avec œdème et phénomènes généraux.

Quelques accidents, précoces ou tardifs, résultent de la *sensibilisation progressive* de l'organisme à la substance administrée. Tel est le cas du malade de SEZARY et FRIEDMANN qui, après des absorptions quotidiennes, bien supportées pendant 20 jours, de sulfamido-chrysoïdine, présente, à partir du 21^e jour, des accidents d'intolérance après chaque nouvelle prise.

Dans quelle catégorie allons-nous ranger les faits qui nous intéressent? L'éruption de notre malade, par son caractère scarlatiniforme, se rapproche de l'érythème précoce, dit du 9^e jour. Mais son apparition tardive, 18 jours après le début du traitement, ainsi que l'œdème qui l'accompagne, font songer, sans qu'il y ait eu cependant d'œdème très important et bien que ces accidents aient été passagers, aux accidents tardifs.

Cette éruption constitue une sorte de transition entre les érythèmes de l'intolérance et les érythrodermies toxiques.

L'intradermo et la cuti-réaction au 693 ayant été négatives, l'intolérance ne paraît pas être en cause. Il semble qu'il se soit agi d'accidents toxiques, rappelons, en effet, que notre malade avait reçu une dose très importante du corps 693 en peu de temps (95 gr. en 16 jours).

2° MÉCANISME.

Le mécanisme des accidents provoqués par les sulfamides est loin d'être élucidé. En ce qui concerne notre observation où ont dominé l'érythème et l'adénopathie, on peut supposer l'existence d'une atteinte du système neuro-végétatif. Les remarquables recherches de REILLY et de ses collaborateurs ont montré la diversité des accidents que l'on peut obtenir en mettant divers produits toxiques en contact du sympathique. C'est ainsi que la toxine streptococcique en particulier, déposée au contact du splanchnique chez le cobaye, détermine une vasodilatation de tout l'abdomen et des adénopathies mésentériques très marquées. La thèse de CONTE est consacrée à cette étude et l'iconographie que cet auteur donne dans son travail est particulièrement démonstrative. Appliquant ces données au problème de la scarlatine, l'auteur en tire des déductions pathogéniques très intéressantes.

Dans notre observation on peut se demander si un tel mécanisme n'est pas intervenu.

Les sulfamides à doses fortes auraient agi sur le système neuro-végétatif comme la toxine streptococcique et auraient provoqué la vasodilatation cutanée et l'érythème d'une part, et d'autre part, la tuméfaction ganglionnaire.

Pourquoi notre malade a-t-il fait ces accidents alors que la majorité des sujets traités comme lui ne les font pas? C'est ici qu'il faut faire intervenir la notion encore bien mal connue du point de vue physio-pathologique — celle du terrain. Un état spécial préexistant du système nerveux autonome explique peut-être sa sensibilité élective à nombre d'agents toxiques.

CONCLUSIONS

L'observation de méningite à pneumocoques traitée par les sulfamides que nous venons d'analyser, présente un intérêt double :

I. — Elle montre, une fois de plus, l'action remarquablement heureuse des sulfamides sur cette affection si redoutable autrefois, la méningite à pneumocoques.

II. — Elle met en évidence une série d'accidents dont la majorité a déjà été observée au cours du traitement sulfamidé. Un de ces accidents semble pourtant inédit : l'adénopathie au cours du traitement sulfamidé.

La signification de cette réaction du tissu ganglionnaire peut être interprétée de la façon suivante : co-existant avec une lymphocytose marquée et une splénomégalie, les adénopathies généralisées signent l'hypertrophie du tissu lymphoïde, hypertrophie

réactionnelle, faisant suite à une leucopénie qui, comme nous l'avons vu, avait précédé l'hyperleucocytose. Administré à hautes doses à un organisme hypersensible, le sulfamide, toxique du système hématopoïétique, provoque une sidération de ce système se manifestant par agranulocytose et anémie grave. Les mêmes doses, par contre, administrées à un organisme résistant, entraînent, après un fléchissement passager, une hyperplasie compensatrice du système lymphoïde.

Ceci n'est qu'un cas particulier d'une loi générale qu'un médicament ou un toxique excitent la fonction avant de l'inhiber.

Vu : *Le Doyen*,
BAUDOUIN.

Vu : *Le Président*,
Maurice CHIRAY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Université de Paris,
MAURAIN.

BIBLIOGRAPHIE

ARCHER et DISCOMBE. — The Lancet, 21 août 1937.

BUTTLE. — Proc. Roy. Soc. Med. 31, 154.

BERG, NEWARK et HOLTZMANN. — J. Am. Med. Ass., janvier 1938.

BABONNEIX. — Gaz. des Hôp., 1940.

BORST. — The Lancet, 26 juin 1937.

COLEBROOK et M. KENNY. — The Lancet, 6 juin 1936, N° 230.

COKKINIS. — Brit. Med. J., novembre 1937.

M. CHIRAY, H. MASCHAS, A. RONAULT DE LA VIGNE.
— Soc. Méd. Hôp. de Paris. Séance du 10 mai 1940.

CONTE. — Thèse de Paris, 1937.

DOMACK. — Contribution à l'étude des affections bactériennes. Deutsche Med. Woch. N° 7, février 1935.

DUREL, TOURAINE et BAUDOIN. — Soc. de Derm. et Syph., 9 décembre 1937.

DAWIDOWICZ. — Warszawskie Ezasopismo Lekarskie, 24 juin 1937.

DISCOMBE. — The Lancet, mars 1937.

L.-J. FRANK. — Dermatitis from Sulfamilamide. (J. Am. Med. Ass., septembre 1937.)

FEVRE DE ARRIC. — Le Scalpel, août 1939.

S. GATÉ, P. CULLERET et P. BONDET. — Soc. franç. de Derm. (filiale de Lyon), décembre 1937.

GODMAN et LÉVY. — J. Am. Med. Ass., septembre 1937.

HARVEY et JANAWAY. — J. Amer. Med. Ass., juillet 1937.

H. JENNINGS, G. SOUTHWELL-SANDER. — Lancet, 16 octobre 1937.

H. JAUSION. — Encyclopédie Méd. Chir. (Erythrodermies).

KOHN. — Anemia during treatment with Sulfanilamide. J. Am. Med. Ass., septembre 1937.

LONG et BLISS. — The Journal of The Amer. Med. Ass. Vol. CVIII, N° 1, 2-1-1937, pp. 32-37.

H. LÖHE, SCHÖLSKE et ZÜRN. — Med. Klinik, janvier 1938.

MARSCHALL, EMERSON et CUTTING. — The Journal of the Am. Med. Ass., 20 mars 1937.

J.-C. MINVILLE et J. ARCHINARD. — Skin Eruptions Patients receiving sulfamilamide. J. A. M. A., septembre 1937.

R. MARTIN et A. DELAUNAY. — Annales méd.-chir., mars 1938. Incidents et accidents de la thérapeutique par les dérivés du soufre.

MIERS, HERDE, BALCERSKY. — J. Am. Med. Ass., décembre 1937.

MODEL. — The Brit. Med. Journ., 1937.

MAY. — Gaz. des Hôp., mai 1940.

NEWMANN et SHARLIT. — J. Am. Med. Ass., septembre 1937.

PURDIE et FRY. — The Lancet, juillet 1937.

PATON et EATON. — The Lancet, mai 1937.

REMINGTON. — Chem. et Industr., janvier 1938.

ROSENTHAL. — Public-Health. Rep. 1937.

REILLY. — Annales de médecine.

SCHWENTKER et GELMAN. — Bull. Johns Hopkins Hosp., août 1937.

SCHWARTZ, CARVIN, KOLETSKY. — J. Am. Med. Ass., janvier 1938.

SOUTHWORTH et HAMILTON. — Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, février 1937.

J. TRÉFOUËL et M^{me} J. TRÉFOUËL, NITTI, BOVET. — Soc. biologie, novembre 1935.

TZANCK, ARNOUS et PAILLAS. — Soc. Med. Hôp. de Paris, 31 mars 1939.

R. TIFFENEAU. — Gaz. des Hôp., avril 1939.

R. WORMS. — Les accidents provoqués par les sulfamides. Rapport présenté à la première réunion méd.-chir. de la N^{me} Armée, février 1940.

YOUNG. — The Brit. Med. Journ., 27 juillet 1937.

